

Селективное внутриклеточное ингибирование сигнальных путей — новое направление системной терапии больных псориазом

А.Л. Бакулев

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России
410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112

В статье приводятся современные данные литературы о новом направлении системной терапии пациентов с псориазом с помощью «малых молекул», которые действуют внутриклеточно, селективно ингибируя сигнальные пути, отвечающие за выработку ключевых про- и противовоспалительных медиаторов, играющих важную роль в патофизиологии псориаза.

Обсуждаются ключевые вопросы иммунопатогенеза псориаза, таргетного влияния «малых молекул» на ключевые компоненты врожденного и адаптивного иммунитета при псориазе.

Представлены результаты исследований, выполненных с использованием принципов доказательной медицины, эффективности и безопасности апремиласта — первого и единственного на сегодняшний день селективного ингибитора внутриклеточной фосфодиэстеразы 4 — при среднетяжелом и тяжелом псориазе, в том числе у пациентов с проблемными локализациями дерматоза (псориаз волосистой части головы, ладоней, подошв, ногтевых пластин) и в долгосрочной перспективе. Показано, что непрерывная терапия апремиластом в сроки от 52 до 156 недель сопровождалась достоверным уменьшением распространенности и тяжести псориаза. Нежелательные явления регистрировались редко, протекали в легкой форме, а частота серьезных нежелательных явлений была сопоставима с плацебо.

Ключевые слова: псориаз, системная терапия, селективные ингибиторы сигнальных путей, «малые молекулы», апремиласт, фосфодиэстераза 4, эффективность, безопасность.

Контактная информация: al_ba05@mail.ru. Вестник дерматологии и венерологии 2016; (5): 55—62.

Selective intracellular inhibition of signalling pathways — new direction in systematic treatment of psoriasis patients

A.L. Bakulev

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky
Bolshaya Kazachiya str., 112, Saratov, 410012, Russia

This article presents current data from publications on new direction in systematic treatment of patients with psoriasis with help of "small molecules" that act intracellularly, selectively inhibiting signaling pathways responsible for production of key pro- and anti-inflammatory mediators that play an important role in the pathophysiology of psoriasis.

We discuss key issues that refer to immunopathogenesis of psoriasis, targeted influence of "small molecules" on key components of innate and adaptive immune system of patients psoriasis.

This article presents results of the studies performed according to the evidence-based medicine approaches, on the efficiency and safety of apremilast — the first and only current selective inhibitor of intracellular phosphodiesterase 4 — for treating medium-severe and severe psoriasis, including patients with problematic localizations of dermatosis (psoriasis of scalp pilar part, palms, soles, nail plates), as well as in the long run. It is shown that continuous apremilast therapy for the term of 52—156 weeks was accompanied by a significant decrease in prevalence and severity of psoriasis. Adverse events were recorded rarely, they were mild, and frequency of serious adverse reactions was comparable to placebo.

Key words: psoriasis, systematic therapy, selective inhibitors of signaling pathways, "small molecules", apremilast, phosphodiesterase 4, efficiency, safety.

Corresponding author: al_ba05@mail.ru. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2016; 5: 55—62.

■ Псориаз является системным хроническим воспалительным заболеванием, преимущественно поражающим кожу, которым страдают 2—3% населения [1, 2]. Примерно у одной трети пациентов дерматоз имеет среднетяжелое, тяжелое течение и (или) сопровождается развитием псориатического артрита, относящегося к серонегативным спондилоартритам, который, в свою очередь, может вести к инвалидизации пациентов и утрате функции со стороны структур опорно-двигательного аппарата [3, 4].

В большинстве случаев манифестация псориаза происходит в молодом социально активном возрасте и оказывает неблагоприятное влияние на качество жизни в целом. Выбор одежды, а в ряде случаев профессии пациентами, страдающими данным дерматозом, зависит от локализации эффлоресценций на коже, наличия очередного обострения [5, 6]. Весьма часто дерматоз способствует формированию психотравмирующих расстройств, депрессии, сексуальной дисфункции [7, 8]. Кроме того, заболевание сопровождается значительными затратами на лечение, как прямыми, так и связанными с частыми госпитализациями в лечебные учреждения [9].

В дисрегуляции множественных про- и противовоспалительных медиаторов, оркестрирующих иммунопатологический процесс в коже и структурах опорно-двигательного аппарата, принимают участие дендритные клетки, моноциты, макрофаги, нейтрофилы, Т-клетки, В-клетки, кератиноциты, хондроциты и синовиоциты [10, 11]. Каскад аномальной иммунной сигнализации лежит в основе развития гиперпролиферации кератиноцитов, нарушения их дифференцировки, развития инфильтрации и новообразования сосудов в дерме, а также поражений опорно-двигательного аппарата [12].

Как правило, в назначении системной терапии нуждаются пациенты со среднетяжелым и тяжелым поражением кожного покрова, псориатическим артритом, а также с существенным снижением качества жизни. Применение метотрексата, синтетических ретиноидов и циклоспорина в ряде случаев сопряжено с серьезной органной токсичностью, развитием побочных эффектов и требует тщательного клинико-лабораторного мониторинга на протяжении всего лечения [13]. Использование современных биологических препаратов в ряде случаев сдерживается возникновением феномена «ускользания терапевтического эффекта» из-за их иммуногенности, развитием нежелательных явлений (серьезных инфекций, опухолей, лимфопролиферативных заболеваний), парентеральным способом их введения, а также высокой стоимостью курсовой терапии [14]. В этой связи появление лекарственных препаратов для лечения псориаза, относящихся к новому классу ингибиторов сигнальных путей, представляется весьма актуальным как с научной точки зрения, так и для практики.

Патогенез псориаза в настоящее время рассматривают как каскад иммунозависимых последовательных реакций в коже со стороны как врожденного, так и адаптивного иммунитета в ответ на действие различных провоцирующих факторов. Дендритные клетки кожи, презентирова антигены, играют ключевую роль в Т-клеточной стимуляции через выброс интерлейкинов (IL) -12 и -23. Под действием последних наивные Т-лимфоциты пролиферируют и дифференцируются на Th-1 и Th-17, которые, в свою очередь, секретируют ряд провоспалительных цитокинов, в том числе таких важнейших, как IL-2, интерферон- γ (IFN- γ), фактор некроза опухоли α (TNF- α), IL-17 и IL-22. Следует отметить, что провоспалительные медиаторы синтезируются различными типами клеток, как иммунными, так и неиммунными. При этом CD11+ дендритные клетки являются основным типом клеток в псориатически пораженной коже. Данные клетки экспрессируют два вида медиаторов воспаления непосредственно в коже — индуцированную синтазу окиси азота (iNOS) и TNF- α [15]. Кроме того, избыточные количества эпидермального CD8 и CD4T в области псориатических поражений способны производить IFN- γ , TNF- α и IL-2, в то время как Т-клетки экспрессируют IL-4 или IL-10 [16]. Вышеназванные иммунопатологические процессы приводят к изменениям в резидентных клетках кожи и суставов (кератиноциты, фибробласты и эндотелиальные клетки), способствуя гиперпролиферации кератиноцитов, нарушению их дифференцировки, пролиферации эндотелия и вовлечению в процесс внеклеточного матрикса [17]. Содержание в коже таких ангиогенных маркеров, как сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), плацентарный фактор роста, VEGFR2 и Neuropilin-1, в проекции псориатических высыпаний также является избыточным [18].

Как правило, биологические препараты, представляющие собой антитела, селективно связывающиеся с рецепторами или белками на внеклеточной мембране, блокируют один биологический маркер (например, TNF- α , IL-17), принимающий участие в иммунопатогенезе псориаза, тем самым прерывают весь дальнейший воспалительный каскад патологических процессов, приводящий к формированию псориатических эффлоресценций. Новая группа лекарственных препаратов — *селективные ингибиторы сигнальных путей* — имеет принципиально иной механизм действия. Воздействуя таргетно, данные лекарственные препараты модулируют внутриклеточную сигнализацию, отвечающую в конечном итоге за контроль экспрессии генов-посредников ключевых про- и противовоспалительных факторов (например, выброс тех же цитокинов) в миелоидных, лимфоидных и иных клетках, принимающих участие в «оркестрации» воспаления и гиперпролиферации эпидермиса.

В большинстве случаев внутриклеточный контроль сигнальных путей осуществляется гетерогенными

семействами ферментов, например фосфодиэстеразами. Именно селективное блокирование данных энзимов составляет суть механизма действия данной группы лекарственных препаратов, также именуемых «*малыми молекулами*» из-за их действия непосредственно внутри клеток. В результате в таких ключевых с точки зрения патогенеза псориаза клетках, как дендритные, Т-клетки, макрофаги и моноциты, не проходят внутриклеточные сигналы и в конечном счете подавляется экспрессия генов, ответственных за выброс цитокинов.

Семейство энзимов фосфодиэстераз гетерогенно. В настоящее время известно одиннадцать различных типов данного фермента, из которых как минимум восемь способны осуществлять гидролиз цАМФ до АМФ внутри различных типов клеток в организме человека. В частности, фосфодиэстераза 4-го типа (ФДЭ4) является основным цАМФ-селективным ферментом в эпителиальных, дендритных клетках, Т-лимфоцитах, макрофагах и моноцитах [19—23]. Кроме того, к мезенхимальным клеткам, которые экспрессируют ФДЭ4, относятся кератиноциты, синовиоциты, эндотелиоциты дермы и синовиальных оболочек, а также хондроциты [23—25].

Биологическая роль ФДЭ4 в вышеперечисленных клеточных структурах сводится к уменьшению содержания внутриклеточного цАМФ, что приводит к выработке провоспалительных медиаторов и уменьшает образование противовоспалительных медиаторов. Это происходит путем активации, или соответственно ингибирования, тех или иных внутриклеточных факторов транскрипции, наиболее значимыми из которых являются: цАМФ-зависимый белок протеинкиназа А; цАМФ-ответсвязывающий белок; ядерный фактор каппа В; форсколин; дибутирил-цАМФ; люцифераза NF-κB [26, 27].

Наоборот, ингибирование ФДЭ4 повышает внутриклеточную концентрацию цАМФ и преимущественно блокирует провоспалительные цитокины (TNF-α, IFN-γ, IL-2), индуцированную синтазу окиси азота (iNOS), а также способствует увеличению выработки противовоспалительных интерлейкинов (в частности, IL-10) [28, 29].

Таким образом, ФДЭ4 с помощью своего действия на уровне транскрипции через цАМФ помогает поддерживать иммунный баланс, в том числе в коже и синовиальных структурах, путем модуляции производства про- и противовоспалительных медиаторов. Оказывая медикаментозными средствами влияние на внутриклеточную активность ФДЭ4, можно регулировать цитокиновый ответ со стороны системы иммунитета.

Именно на этом принципе основано действие первого и на сегодняшний день единственного лекарственного препарата в новой группе ингибиторов фосфодиэстераз — *апремиласта*. Апремиласт способен

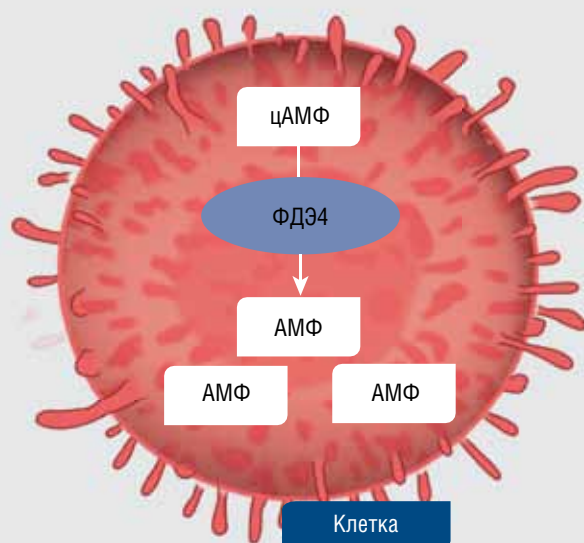
подавлять активность ФДЭ4 внутри клеток, тем самым модулируя производство и выброс про- и противовоспалительных медиаторов (см. рисунок). При угнетении ФДЭ4 в клетках возрастает количество цАМФ, что, в свою очередь, ведет к уменьшению воспалительной реакции за счет подавления экспрессии TNF-α, IL-23, IL-17 и других воспалительных цитокинов, а также стимуляции экспрессии IL-10. Именно вышеперечисленные про- и противовоспалительные медиаторы играют ключевую роль в патогенезе псориаза и псориатического артрита [30].

С клинической точки зрения интерес представляют результаты клинических исследований, проведенных с использованием принципов доказательной медицины, по влиянию апремиласта на тяжесть и распространенность псориаза, субъективные проявления заболевания (в частности, зуд).

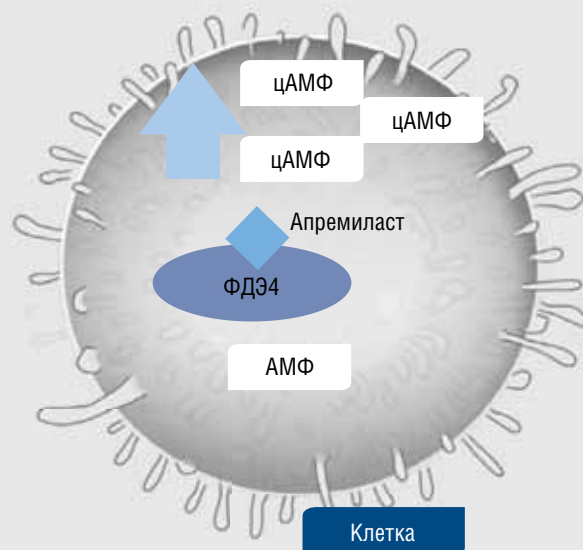
В частности, опубликованы данные двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования клинической эффективности и безопасности применения апремиласта у пациентов со среднетяжелым и тяжелым бляшечным псориазом ESTEEM 2 [31]. В исследовании принимали участие 40 исследовательских центров в Австрии, Канаде, Дании, Франции, Германии, Италии, Испании, Швейцарии и США. Исследование проводилось в соответствии с принципами надлежащей клинической практики и Хельсинской декларации. В нем принимали участие 384 взрослых пациента (в возрасте 18 лет и старше), страдавших среднетяжелым и тяжелым бляшечным псориазом длительностью ≥ 12 мес., имевших PASI ≥ 12, площадь поражения кожного покрова ≥ 10% и значение индекса глобальной оценки тяжести псориаза врачом PGA ≥ 3 (от умеренной до тяжелой степени). Участники исследования ранее получали фототерапию или системную терапию (в том числе метотрексат, ароматические ретиноиды, циклоспорин А или генно-инженерные биологические препараты). Дизайн предполагал возможность включения в исследование пациентов с низким ответом или неэффективностью вышеупомянутых видов лечения. Критериями исключения были клинически значимые заболевания со стороны внутренних органов, в том числе с декомпенсацией их функции, серьезные инфекции, в том числе туберкулез.

Дизайн исследования состоял из трех периодов (периоды А, В и С). В период А (0—16 нед.) пациенты были рандомизированы на две группы, получавшие внутрь апремиласт или плацебо. При этом начальная доза апремиласта составляла 10 мг в сутки с постепенным повышением в течение 1-й недели лечения до 30 мг 2 раза в сутки. В периоде В (16—32 нед.) в рамках поддерживающей фазы исследования все участники принимали апремиласт по 30 мг 2 раза в сутки (в группе плацебо в течение 16-й недели доза повышалась с 10 до 60 мг в сутки). В период С

ФДЭ4 — специфическая фосфодиэстераза (ФДЭ) циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), доминирующая в клетках воспаления



Апремиласт, угнетая ФДЭ4, приводит к увеличению содержания цАМФ, что ведет к подавлению воспалительной реакции за счет модуляции про- и противовоспалительных медиаторов (ФНО- α , IL-23, IL-17, IL-10)



Апремиласт — «малая молекула» — ингибитор фосфодиэстеразы 4 (ФДЭ4)

Рисунок Механизм действия «малых молекул» на примере ингибирования фосфодиэстеразы 4 лекарственным препаратом апремиласт

(33—52 нед.), пациенты, первоначально рандомизированные в группу, получавшую апремиласт, и достигшие снижения PASI $\geq 50\%$ от исходного уровня, были рерандомизированы в соотношении 1:1 и соответственно продолжили прием апремиласта или перешли на препарат-плацебо. Рерандомизированные больные с плацебо возобновили прием апремиласта без титрования дозы при увеличении значений PASI на 50% от величины данного индекса на 32-й неделе терапии. Все пациенты, первоначально рандомизированные в группу плацебо в периоде А, продолжили получать апремиласт до окончания исследования на 52-й неделе. Кроме того, на 32-й неделе исследования всем участникам с ответом PASI < 50 можно было дополнительно добавить местное лечение и (или) узкополосную средневолновую УФ-терапию.

Анализ результатов, полученных в периоде А, показал, что на 16-й неделе исследования у 28,8% пациентов, принимавших апремиласт, PASI достиг 75; у 55,5% — соответственно PASI 50. В эти сроки значения индекса PGA 0 или 1, соответствующие чистой или почти чистой коже, были зарегистрированы у 20,4% больных по сравнению с 5,8% получавших

плацебо, что свидетельствует об эффективности терапии данным препаратом уже на иницирующем этапе лечения.

В периоде В после переключения плацебо-пациентов на апремиласт у них зарегистрировано отчетливое снижение абсолютных значений PASI и PGA, происшедшее теми же темпами, как и в периоде А у группы участников исследования, которые сразу были рандомизированы для получения активного препарата. Таким образом, показано, что именно апремиласт способствовал дальнейшему уменьшению распространенности и тяжести псориатических эфлоресценций у первичных плацебо-пациентов в процессе терапии длительностью 32 нед.

Наконец, в периоде С были отслежены результаты долгосрочной терапии и проведен анализ динамики PASI и PGA у пациентов, рерандомизированных в группу плацебо. Продемонстрировано, что в конце данного исследования на 52-й неделе терапии 80% лиц, получавших апремиласт, демонстрировали устойчивое снижение PASI 50 и PGA. Исследователи также посчитали средний процент уменьшения PASI в течение 52 нед. исследования как в группе

лиц, первично рандомизированных для получения апремиласта, так и в группе первичных плацебо-пациентов, получавших апремилласт в периодах В и С (среднее уменьшение PASI было более чем на 70%). Временная отмена вышеуказанного препарата с последующим возобновлением не сопровождалась «ускользанием» терапевтического ответа, который полностью восстановился после возобновления терапии активным препаратом в течение 4–12 нед. Более того, в данной группе у 48% наблюдавшихся снижение абсолютных величин PASI в течение вторичного плацебо-контролируемого периода не сопровождалось увеличением распространенности и тяжести элементов сыпи более чем наполовину.

К настоящему времени А. Kavanaugh и соавт. (2015) опубликовали данные по трехлетней эффективности апремиласта при псориазе в исследовании PALACE 1 с участием 504 взрослых, больных псориазом, ассоциированным с псориатическим артритом. Показано, что на 52-й неделе терапии с использованием стандартных доз данного ингибитора ФДЭ4 показатель PASI 50 достигли 54,7% пациентов; PASI 75 — соответственно 32,7%. Весьма интересно, что при длительности непрерывной терапии апремилластом 156 нед. эффективность лечения статистически достоверно увеличилась, составляя 56,7% для PASI 50 и 35,8% для PASI 75. Аналогичная динамика в сроки наблюдения до 3 лет также наблюдалась по индексам ACR20; ACR50; ACR70, DAS-28, которые отражали благоприятное терапевтическое влияние апремиласта на клинические проявления псориатического артрита [32]. Таким образом, в отличие от препаратов — ингибиторов TNF- α применение апремиласта не только не сопровождалось «ускользанием» терапевтического эффекта, а наоборот, демонстрировало его увеличение.

В настоящее время зуд при псориазе стал встречаться весьма часто. Так, 85% больных с данным дерматозом испытывают зуд, причем 77% из них на постоянной основе [33]. В ходе проведенного в 2014 г. опроса более 3000 пациентов с псориазом 43% респондентов в Европе и Северной Америке назвали именно зуд наиболее тягостным проявлением псориаза [34]. Расчесы способствуют появлению новых эфлоресценций на коже по принципу изоморфной реакции [35]. Зуд может существенно увеличивать риск развития депрессии у пациентов и неблагоприятно влияет на качество жизни в целом [36]. В этой связи большой интерес представляют результаты клинического исследования ESTEEM 2, в котором была проведена оценка влияния апремиласта на интенсивность зуда в процессе долгосрочной терапии длительностью 32 нед. [31]. Так, уже на 4-й неделе терапии апремилластом у пациентов — участников исследования констатировали достоверное уменьшение интенсивности зуда (–31,3 мм; оценка по шкале визуализации

с максимальным значением 66 мм), на 32-й неделе показатель соответствовал значению –34,5 мм. В последующем данный терапевтический эффект стойко сохранялся.

В данном исследовании в процессе использования апремиласта также была зарегистрирована статистически достоверная отчетливая положительная динамика со стороны псориатических эфлоресценций на коже волосистой части головы и ониходистрофий (оценку проводили с помощью индексов ScPGA и NAPSI), а также качества жизни в целом (DLQI). В частности, полное или почти полное очищение кожи волосистой части головы было зарегистрировано на 16-й неделе лечения у 46,5% больных, на 52-й неделе — у 73%. Динамика со стороны псориатических ониходистрофий по индексу NAPSI-50 в вышеуказанные сроки составила соответственно 33,3 и 66%. Одновременно уже к 16-й неделе исследования наблюдалась статистически достоверная динамика абсолютных значений индекса DLQI до его минимальных значений, отражавшая благоприятное влияние предпринятой терапии апремилластом на качество жизни пациентов. В последующем, вплоть до 52-й недели, достигнутое улучшение качества жизни сохранялось.

R. Bissonnette и соавт. (2016) проанализировали эффективность апремиласта при такой сложной с точки зрения терапии форме псориаза, как ладонно-подошвенный [37]. В обзоре были обобщены данные трех клинических исследований уровня В — PSOR-005, ESTEEM-1, ESTEEM-2, в которых суммарно приняли участие 1431 человек, в том числе 427 — с ладонно-подошвенной локализацией дерматоза различной степени тяжести. Показано, что при поражении ладоней и подошв, соответствующем исходным значениям индекса PPPGA ≥ 1 , применение стандартных доз и схемы применения апремиласта позволяет почти у половины пациентов (46%) добиться полного очищения очагов поражения в сроки до 16 нед. терапии в сравнении с плацебо. При исходных среднетяжелых или тяжелых поражениях, соответствующих PPPGA ≥ 3 и резистентных к терапии, использование данного лекарственного препарата позволяет добиться статистически достоверного полного или почти полного разрешения эфлоресценций на ладонях и подошвах в 48% наблюдений.

Среди нежелательных явлений наиболее часто регистрировали нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта в виде диареи или тошноты, которые преимущественно имели легкую степень тяжести и не требовали дополнительной терапии. Как правило, они возникали в первые 2 нед. лечения апремилластом и купировались в течение первого месяца приема препарата. Также регистрировали назофарингит, бронхит, инфекции верхних дыхательных путей, снижение аппетита, бессонницу, мигрень, головную боль, утом-

ляемость, а также снижение массы тела. В процессе исследований не было зарегистрировано клинически значимых долгосрочных отклонений со стороны общего и биохимического анализов крови. В течение всех исследований ни одного случая туберкулеза или его реактивации, оппортунистических инфекций у пациентов, участвовавших в клинических исследованиях, выявлено не было. Частота серьезных нежелательных явлений у лиц, получавших апремиласт, была сопоставима с плацебо [31, 38].

Несмотря на то что в задачи настоящего обзора не входил детальный анализ влияния «малых молекул» на псориаатический артрит, нельзя не упомянуть, что такие исследования также были проведены. В частности, в метаанализе, включавшем данные 18 международных клинических исследований, показано, что апремиласт наряду с препаратами ингибиторов TNF-а имел значительные преимущества в лечении пациентов с комбинированным поражением кожи и суставов псориаатического генеза в сравнении с другими препаратами. На 24-й неделе лечения апремиластом терапевтический ответ по индексу ACR20 был абсолютно сопоставим с группами пациентов, получавших препараты ингибиторов TNF-а, и сохранялся в последующем. Частота серьезных нежелательных явлений у пациентов, применявших апремиласт, была сопоставима с таковой у лиц, которые получали препарат-плацебо [39]. В упомянутом выше исследовании PALACE 1 непрерывная терапия апремиластом в течение 3 лет сопровождалась статистически достоверным снижением ACR20 у 65% пациентов; ACR50 — соответственно у 40,6%, ACR70 — у 23,2%, DAS-28 — у 41,9% [32]. По их результатам GRAPPA в конце 2015 г. включила селективный ингибитор сигнальных путей апремиласт в свои рекомендации по ведению больных с поражением кожи и ногтевых пластин, периферическим артритом, энтезитом и дак-

титом [40]. В последней версии клинических рекомендаций EULAR (2015) также детально обсуждаются вопросы применения апремиласта при псориаатическом артрите [41]. В настоящее время апремиласт наряду с метотрексатом, циклоспорином А и генно-инженерными биопрепаратами может применяться для лечения не только псориаза, но и псориаатического артрита, что представляется весьма важным с практической точки зрения из-за частого сочетания данных патологий у одного пациента.

Итак, в настоящее время селективные ингибиторы сигнальных путей продемонстрировали возможность их использования в клинической практике для лечения среднетяжелого и тяжелого псориаза, а также псориаатического артрита.

Действуя внутриклеточно, «малые молекулы» селективно модулируют сигнальные пути, отвечающие за выработку ключевых про- и противовоспалительных медиаторов, играющих важную роль в патофизиологии данного дерматоза.

Апремиласт, являясь первым и единственным на сегодняшний день препаратом — ингибитором ФДЭ4, оказался эффективным и безопасным при долгосрочном применении в течение 52 нед. у больных бляшечным псориазом. В сроки наблюдения до 3 лет непрерывное применение апремиласта не сопровождалось «ускользанием» терапевтического эффекта. Важно, что препарат продемонстрировал способность не только благоприятно влиять на распространенность и тяжесть дерматоза, но и эффективно купировать кожный зуд у пациентов, улучшая качество их жизни в целом.

Применение апремиласта при псориазе проблемных локализаций (волосистой части головы, ладоней, подошв, ногтевых пластин) достоверно способствовало регрессу и разрешению псориаатических эффоресценций. ■

Литература

1. Kurd S.K., Gelfand J.M. The prevalence of previously diagnosed and undiagnosed psoriasis in US adults: results from NHANES 2003–2004. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: 218–24.
2. Augustin M., Reich K., Glaeske G. et al. M. Co-morbidity and age-related prevalence of psoriasis: analysis of health insurance data in Germany. *Acta Derm Venereol* 2010; 90: 147–51.
3. Gottlieb A., Korman N.J., Gordon K.B. et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section. Psoriatic arthritis: overview and guidelines of care for treatment with an emphasis on the biologics. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 851–64.
4. Gladman D.D., Antoni C., Mease P. et al. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis* 2005; 64(Suppl. 2): ii14–7.
5. Feldman S.R. Disease burden and treatment adherence in psoriasis patients. *Cutis* 2013; 92: 258–63.
6. Augustin M., Kruger K., Radtke M.A. et al. Disease severity, quality of life and health care in plaque-type psoriasis: a multicenter cross-sectional study in Germany. *Dermatology* 2008; 216: 366–372.
7. Kimball A.B., Jacobson C., Weiss S. et al. The psychosocial burden of psoriasis. *Am J Clin Dermatol* 2005; 6: 383–392.
8. Sampogna F., Tabolli S., Soderfeldt B. et al. Measuring quality of life of patients with different clinical types of psoriasis using the SF-36. *Br J Dermatol* 2006; 154: 844–849.
9. Radtke M.A., Augustin M. Economic considerations in psoriasis management. *Clinics in Dermatology* 2008; 26: 424–431.
10. Lowes M.A., Bowcock A.M., Krueger J.G. Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature* 2007; 445: 866–73.
11. Fuentes-Duculan J., Suarez-Farinas M., Zaba L.C. et al. A subpopulation of CD163-positive macrophages is classically activated in psoriasis. *J Invest Dermatol* 2010; 130: 2412–22.
12. Menter A., Gottlieb A., Feldman S.R. et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 826–50.

13. Menter A., Korman N.J., Elmets C.A. et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. *J Am Acad Dermatol* 2009; 61: 451—85.
14. Burden A.D., Hilton Boon M., Leman J. et al. Diagnosis and management of psoriasis and psoriatic arthritis in adults: summary of SIGN guidance. *BMJ* 2010; 341: 5623.
15. Lowes M.A., Chamian F., Abello M.V. et al. Increase in TNF- α and inducible nitric oxide synthase-expressing dendritic cells in psoriasis and reduction with efalizumab (anti-CD11a). *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 19057—62.
16. Austin L.M., Ozawa M., Kikuchi T. The majority of epidermal T cells in Psoriasis vulgaris lesions can produce type 1 cytokines, interferon-gamma, interleukin-2, and tumor necrosis factor-alpha, defining TC1 (cytotoxic T lymphocyte) and TH1 effector populations: a type 1 differentiation bias is also measured in circulating blood T cells in psoriatic patients. *J Invest Dermatol* 1999; 113: 752—9.
17. Nestle F., Kaplan D.H., Barker J.H. Psoriasis. *N Engl J Med* 2009; 361: 496—509.
18. Henno A., Blacher S., Lambert C.A. et al. Histological and transcriptional study of angiogenesis and lymphangiogenesis in uninvolved skin, acute pinpoint lesions and established psoriasis plaques: an approach of vascular development chronology in psoriasis. *J Dermatol Sci* 2010; 57: 162—9.
19. Houslay M.D., Schafer P., Zhang K.Y. Keynote review: phosphodiesterase-4 as a therapeutic target. *Drug Discov Today* 2005; 10: 1503—19.
20. Wright L.C., Seybold J., Robichaud A. et al. Phosphodiesterase expression in human epithelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 1998; 275(4 Pt 1): L694—700.
21. Shepherd M.C., Baillie G.S., Stirling D.I., Houslay M.D. Remodelling of the Φ 34 cAMP phosphodiesterase isoform profile upon monocyte-macrophage differentiation of human U937 cells. *Br J Pharmacol* 2004; 142: 339—51.
22. Bjorgo E., Tasken K. Role of cAMP phosphodiesterase 4 in regulation of T-cell function. *Crit Rev Immunol* 2006; 26: 443—51.
23. Heystek H.C., Thierry A.-C., Soulard P., Moulon C. Phosphodiesterase 4 inhibitors reduce human dendritic cell inflammatory cytokine production and Th1-polarizing capacity. *Int Immunol* 2003; 15: 827—35.
24. Schett G., Sloan V.S., Stevens R.M., Schafer P. Apremilast: a novel Φ 34 inhibitor in the treatment of autoimmune and inflammatory diseases. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2010; 2: 271—8.
25. Tenor H., Hedbom E., Hauselmann H.J. et al. Phosphodiesterase isoenzyme families in human osteoarthritis chondrocytes—functional importance of phosphodiesterase 4. *Br J Pharmacol* 2002; 135: 609—18.
26. Zambon A.C., Zhang L., Minovitsky S. et al. Gene expression patterns define key transcriptional events in cell-cycle regulation by cAMP and protein kinase A. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 8561—6.
27. Houslay M.D. Underpinning compartmentalised cAMP signalling through targeted cAMP breakdown. *Trends Biochem Sci* 2010; 35: 91—100.
28. Claveau D., Chen S.L., O'Keefe S. et al. Preferential inhibition of T helper 1, but not T helper 2, cytokines in vitro by L-826,141 [4-[2-(3,4-bis(4-fluoromethoxyphenyl)-2-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hydroxypropan-2-yl)-phenyl]-ethyl]3-methylpyridine-1-oxide], a potent and selective phosphodiesterase 4 inhibitor. *J Pharmacol Exp Ther* 2004; 310: 752—60.
29. Eigler A., Siegmund B., Emmerich U. Anti-inflammatory activities of cAMP-elevating agents: enhancement of IL-10 synthesis and concurrent suppression of TNF production. *J Leukoc Biol* 1998; 63: 101—7.
30. Schafer P.H., Parton A., Gandhi A.K. et al. Apremilast, a cAMP phosphodiesterase-4 inhibitor, demonstrates anti-inflammatory activity in vitro and in a model of psoriasis. *BJD* 2010; 159: 842—55.
31. Paul C., Cather J., Gooderham M. et al. Efficacy and safety of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis over 52 weeks: a phase III, randomized controlled trial (ESTEEM 2). *BJD* 2015; 173: 1387—99.
32. Kavanaugh A., Adebajo A.O., Gladman D.D. et al. Long-Term (156-Week) Efficacy and Safety Profile of Apremilast, an Oral Phosphodiesterase 4 Inhibitor, in Patients with Psoriatic Arthritis: Results from a Phase III, Randomized, Controlled Trial and Open-Label Extension (PALACE 1). *ACR/ARHP Annual Meeting. Abstract 2843.*
33. Yosipovitch G., Goon A., Wee J. et al. The prevalence and clinical characteristics of pruritus among patients with extensive psoriasis. *Br J Dermatol* 2000; 143: 969—973.
34. Lebwohl M.G., Bachelez H., Barker J. et al. Patient perspectives in the management of psoriasis: results from the populationbased Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis Survey. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70: 871—881.
35. Szepletowski J.C., Reich A. Pruritus in psoriasis: An update. *EJP* 2015; 20: 40—46.
36. Zachariae R., Zachariae C.O., Lei U., Pedersen A.F. Affective and sensory dimensions of pruritus severity: associations with psychological symptoms and quality of life in psoriasis patients. *Acta Derm Venereol* 2008; 88: 121—127.
37. Bissonnette R., Pariser D.M., Wasel N.A. Apremilast, an oral phosphodiesterase-4 inhibitor, in the treatment of palmoplantar psoriasis: Results of a pooled analysis from phase II PSOR-005 and phase III Efficacy and Safety Trial Evaluating the Effects of Apremilast in Psoriasis (ESTEEM) clinical trials in patients with moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2016; July: 99—105.
38. Инструкция по применению лекарственного препарата Отелла. Минздрав России, 2016. [Инструкция по применению лекарственного препарата Отелла. Минздрав России, 2016.]
39. Zoratti M., Cividino A., Bensen W. et al. The Efficacy and Safety of Biological Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs and Apremilast in the Treatment of Psoriatic Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *ACR/ARHP Annual Meeting 2014: Abstract 1566.*
40. Contes L., Kavanaugh A., Mease P.J. et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. *Arthritis & Rheumatology* 2016; Marth: 1—12.
41. Gossec J., Smolen J.S., Ramiro S. et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis* 2015; 0: 1—12.

об авторе:

А.Л. Бакулев — д.м.н., профессор, профессор кафедры кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье